Aus der Medizinischen Abteilung
des Städt. Wenzel-Hancke-Krankenhauses zu Breslau
Primärarzt Dr. E. Frank

Vergleichende Acetonkörper- und Bilirubinbestimmungen im Blut bei Icterus-Kranken.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung
der Doktorwürde in der Medizin und Chirurgie
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Breslau

Vorgelegt von
Dr. phil. **Herbert Hausdörfer**

Breslau 1930

Druck: Buch- und Offsetdruckerei Schlesische Volkszeitung G. m. b. H., Breslau

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

Berichterstatter: Professor Dr. **Frank**

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

In der „Zeitschrift für klinische Medizin“ Band 110 (1929) veröffentlichte Dr. S. Seelig (II. med. Universitätsklinik der Charité, Berlin, Dir. Prof. G. v. Bergmann) voriges Jahr seine Arbeit: „Zur Intermediärpathologie der Leber“. Die bemerkenswerten Ergebnisse, daß bei zahlreichen Leberkranken, besonders auffallend bei den von ihm untersuchten sieben Fällen von Icterus simplex, die Acetonkörperwerte gegenüber denen bei Gesunden stets, zum Teil wesentlich erhöht gefunden wurden, gaben Anlaß, auf Anregung von Herrn Professor Dr. E. Frank an dem Material der von ihm geleiteten Inneren Abteilung des städtischen Wenzel-Hancke-Krankenhauses zu Breslau eigene Feststellungen an gleichen Krankheitsfällen zu machen. Die klare Fragestellung der Seelig'schen Arbeit lautete, ob und in welchem Umfange Acidosekörper als Ausdruck einer gestörten Leberfunktion im Blute von Menschen mit Leberschäden nachzuweisen sind. Seelig weist bereits darauf hin, daß auf Grund zahlreicher Arbeiten das Auftreten von Acidosekörpern als Ausdruck einer Glykogenoprivie bei parenchymatöser Schädigung der Leber zu werten ist. Analog erbrachten viele Forscher den Nachweis, daß bei dem phloridzinvergifteten Tiere, wo auch eine Schädigung der Leber gewährleistet ist, die acetonbildende Funktion der Leber größer ist als beim gesunden Tier.

Die oben genannten Ergebnisse von Seelig, die seine Frage eindeutig bejahten, waren somit ein interessanter Ergänzungsbefund zu anderen Untersuchungsmethoden, die eine gestörte Partialfunktion der Leber ermitteln lassen.

Da Seelig die quantitative Bestimmung der Acetonkörper nach der Methodik von Engfeldt vornahm, erfolgte auch unsererseits der Nachweis nach dieser Methode, um zunächst entsprechende Vergleichsunterlagen zu erhalten.

Andererseits war es von besonderem Interesse festzustellen, ob die erhöhten Acetonkörperwerte in Parallelversuchen auch mit der Untersuchungsmethode von van Slyke zu ermitteln seien, mit der sonst an der hiesigen Inneren Abteilung die Feststellungen getroffen werden. Weiterhin sollten durch gleichzeitige jedesmalige Untersuchungen des Bilirubingehaltes im Blut einem eventuellen Zusammenhang zwischen Höhe der Bilirubin- und der Acetonkörperwerte nachgegangen,

und in Ergänzung dieser Beurteilung auch Galaktose-Belastungen mit in Betracht gezogen werden, soweit sich dies im Rahmen der notwendigen Therapie ermöglichen ließ.

Inzwischen ist eben in der „Zeitschrift für klinische Medizin" Band 112 (1930), 3. und 4. Heft, eine Arbeit von Dr. Gerhard Scherk: „Über den Ketonkörperspiegel im Blute bei Leberkranken", erschienen. Scherk nahm, von den gleichen Voraussetzungen wie Seelig ausgehend, zahlreiche Acetonkörperbestimmungen bei allen Formen von Leberparenchymerkrankungen vor. Er bediente sich ebenso wie Seelig der Engfeldt'schen Methodik zu seinen Feststellungen. Seine zahlreichen Untersuchungen betreffen zunächst auch Fälle von Icterus simplex. Weiterhin folgen Versuche bei Patienten mit akuter gelber Leberatrophie, Leberzirrhose, Cholecystopathien, Stauungsleber, Leberkarzinom und Hungerazidose bei bewußtlosen Apoplektikern.

Soweit gleiche und ähnliche Fälle bei vorliegender Arbeit zur Untersuchung standen, werden die Einzelergebnisse der Scherk'schen Arbeit unten an der Hand der eigenen Untersuchungen noch mit in Vergleich gezogen werden.

Die Bestimmungen nach Engfeldt wurden in folgender Weise vorgenommen. 5 ccm durch venaepunctio entnommenes Blut werden mit Kaliumoxalat ungerinnbar gemacht und nach Folin mit 5 ccm 10% Natrium-Wolframat und 5 ccm ⅔ n. Schwefelsäure enteiweißt und filtriert. Zur Destillation werden 20 ccm Filtrat unter Zusatz von 1 ccm Schwefelsäure in den Kolben gefüllt. Die Vorlagen sind mit 5 ccm n/100 Jodlösung und 2 ccm konz. Natronlauge beschickt. Nunmehr wird 25 Minuten lang unter direktem Erhitzen und ausreichender Kühlung zunächst das präformierte und das Aceton aus Acetessigsäure überdestilliert, indem gleichzeitig durch langsames Zutropfenlasen von Aqua dest. aus dem Trichter das verdampfte Wasser zum Teil ersetzt und gleichzeitig das starke Schäumen verhindert, und damit der Gefahr begegnet wird, daß Flüssigkeit in das Destillat hinübergerissen wird. Während der zweiten anschließenden in gleicher Weise gehandhabten Destillation wird tropfenweise 10 ccm Bichromatschwefelsäure zugesetzt, um durch Oxydation aus der β-oxybuttersäure das Aceton zu erhalten. Das in den Vorlagen gebildete Jodoform wurde nach je 15 Minuten unter Zunahme von Schwefelsäure gegen n/100 Thiosulfatlösung titrimetrisch bestimmt. Sorgfältige Durchspülung der Apparatur ging jeder Bestimmung voraus.

Die Ausführung der Bestimmung nach van Slyke erfolgt derart, daß 10 ccm Oxalatblut in einem 250 ccm-Kolben mit 100 ccm Wasser und 20 ccm Merkurisulfat versetzt, geschüttelt

und nach erfolgter Koagulation auf 250 ccm verdünnt werden. Nach 15 Minuten wird filtriert (notwendigenfalls zweimal durch das gleiche Filter) und 125 ccm völlig enteiweißtes Filtrat in einem 500 ccm Erlenmeyerkolben mit 35 ccm Merkurisulfat und 10 ccm 50% Schwefelsäure versetzt. Nun wird 1½ Stunden unter Rückflußkühler gekocht und der entstandene Niederschlag der Quecksilber-Acetonverbindung durch Filtrieren der noch heißen Flüssigkeit auf einem gewogenen Goochtiegel aufgefangen. Nach einstündiger Trocknung des Tiegels bei 110° C. und nachfolgender Abkühlung wird durch Wägung der Wert für das präformierte und das Aceton aus Acetessigsäure ermittelt.

Für die Bestimmung des β-oxybuttersäurewertes wird das in den Kolben zurückgefüllte Filtrat wieder zum Kochen gebracht und dann 5 ccm Kalium-Bichromatschwefelsäure zugesetzt, um die Oxydation der β-oxybuttersäure zu Aceton zu bewirken. Hiernach wird, wie bei der 1. Fraktion, wieder 1½ Stunden gekocht, der entstandene Niederschlag der Quecksilber-Acetonverbindung im gewogenen Goochtiegel gesammelt, nach erfolgter Trocknung und Abkühlung durch Wägung der Wert für β-oxybuttersäure bestimmt.

Vorausgehende Leerbestimmungen nach der Engfeldt'schen Methodik, bei denen ohne Blutfiltrat nur mit den vorgeschriebenen Lösungen und Wasser gearbeitet wurde, ergaben Jodverluste, die im Mittel für Aceton 0,19 mg % und für β-oxybuttersäure 0,61 mg % und weniger betrugen.

Sieben vergleichende Untersuchungen nach Engfeldt und van Slyke bei Gesunden und gewöhnlicher Mittelkost erbrachten folgende Werte.

Normalwerte bei Gesunden:

Fall	Name	Methode	Aceton mg %	β-oxyb. mg %
1.	Rr.	Engfeldt	0,67	2,25
		van Slyke	0	0
2.	Nr.	Engfeldt	1,13	3,75
		van Slyke	0	0
3.	Schz.	Engfeldt	0,92	3,25
		van Slyke	0	0
4.	He.	Engfeldt	0,91	2,50
		van Slyke	0	0
5.	Bs.	Engfeldt	0,97	3,13
		van Slyke	0	0
6.	Mr.	Engfeldt	1,08	4,60
		van Slyke	0	0
7.	Bf.	Engfeldt	0,26	3,10
		van Slyke	0	0

Die Resultate der Engfeldt'schen Versuche stimmen mit den von Engfeldt, Seelig und Scherk ermittelten Werten überein, die mit 0,3—1,5 mg % für Aceton und mit 1,0—5,5 mg % für β-oxybuttersäure notiert wurden. Die entsprechenden Parallelversuche nach van Slyke ergaben, wie aus der Zusammenstellung ersichtlich, ohne Ausnahme für Aceton und β-oxybuttersäure ein vollkommen negatives Ergebnis. Hierbei ist zu bemerken, daß bei sämtlichen Bestimmungen das benötigte Blut für die jeweilige Untersuchung nach Engfeldt und die entsprechenden Parallelversuche nach van Slyke stets von der gleichen venaepunctio herrührte und die Bestimmungen gleichzeitig ausgeführt wurden, wodurch gleichmäßige Versuchsbedingungen gewährleistet waren.

Entsprechend den besonders bei Icterus simplex auffallenden Ergebnissen von Seelig waren unsere Feststellungen zunächst für diese Fälle vorgesehen. Leider waren im Verlauf der letzten Monate zufällig nur drei derartige Fälle erreichbar. Die weiteren drei zur Untersuchung gekommenen Fälle sind: Lebercarcinom, Stauungsleber und postpneumonischer Icterus. Der Untersuchungsgang der von uns geprüften drei Fälle von Icterus catarrhalis gliederte sich in der Weise, daß die Patienten nach ihrer Einlieferung zunächst fett- und fleischarm nicht vollkommen fett- und fleischfrei ernährt wurden, um die jeweiligen ersten beiden Voruntersuchungen zunächst noch bei mittlerer Kost durchführen zu können und damit einen Einfluß auf die Höhe der Werte zu vermeiden, wie er vielleicht bei einschneidender Diätänderung zu erwarten wäre. Aus dem gleichen Gesichtspunkt heraus wurde mit der speziellen Therapie, s. u., erst nach Beendigung der ersten beiden Voruntersuchungen begonnen. Zu Beginn wurde bei jedem Fall von Icterus catarrhalis Bestimmung der Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit und Resistenzbestimmung gegen hypotonische Kochsalzlösung vorgenommen.

Wie eingangs bereits erwähnt, interessierten neben der vergleichenden Prüfung der verschiedenen Untersuchungsmethoden und ihrer Werte auch die Frage, ob die Höhe der Bilirubinwerte im Blut in Beziehung zu den Acetonkörperwerten zu bringen sei. Deshalb wurde bei jeder Blutentnahme für die Hauptversuche gleichzeitig eine erforderliche Menge Blut zur Bilirubinbestimmung nach van den Bergh abgenommen. An jedem Versuchstage wurde außerdem der Harn auf die Gallenfarbstoffe Bilirubin, Urobilin und Urobilinogen untersucht. Es sei hier bereits im voraus bemerkt, um nicht die negative Angabe bei jedem Einzelversuch zu wiederholen, daß Aceton und Acetessigsäure qualitativ im Harn niemals festgestellt wurden. Nach Beendigung der beiden Voruntersuchungen bei

mittlerer Kost, die an aufeinanderfolgenden Tagen erfolgten, um nicht den Beginn der Therapie hinauszuzögern, erfolgte die erste Galaktosebelastung, worauf dann nach Notwendigkeit mit spezieller Therapie bei fleisch- und fettreicher Diät begonnen wurde. Während dieser folgenden Zeitperiode wurden die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Erforderliche Abänderungen dieses Versuchsganges sind bei den Einzelfällen vermerkt.

Es sei vorausgeschickt, daß bei dem folgenden Fall I von Icterus catarrhalis nach Abschluß der Voruntersuchungen außer fett- und fleischfreier Diät und Verabreichung von Karlsbader Salz eine besondere Therapie nicht für notwendig erachtet wurde, da schon während der ersten Beobachtungstage klinisch ein rascher und gutartiger Ablauf festgestellt wurde. Bei den folgenden zwei Fällen von Icterus catarrhalis gestaltete sich mit Beginn der fett- und fleischfreien Diät die Behandlung in der Weise, daß früh Karlsbader Salz, täglich dreimal zwei Tabletten Decholin, dreimal täglich zehn Einheiten Insulin und hierzu dreimal täglich 30 g Maizena Traubenzucker verabreicht wurden.

Fall I Pat. Br. Icterus catarrhalis.

Die Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit nach Linzenmeier betrug 137 Minuten. Die Resistenzbestimmung erwies beginnende Hämolyse bei 0,45 %, vollkommene Hämolyse bei 0,35 %, also normale Werte.

	Datum	Klinische Bemerkung	Methode	Aceton mg %	β-oxyb. mg %
1.	28. 3.	mittelschwer	Engf.	3,28	10,86
			v. Sl.	0	0
2.	29. 3.	unverändert	Engf.	1,18	4,00
			v. Sl.	0	0
3.	1. 4.	stark gebessert	Engf.	0,77	6,38
			v. Sl.	0	0
4.	2. 4.	fortschreitende Besserung	Engf.	1,18	4,13
			v. Sl.	0	0
5.	3. 4.	unverändert	Engf.	1,08	2,25
			v. Sl.	0	0
6.	10. 4.	fast abgeklungen	Engf.	0,82	3,25
			v. Sl.	0	0

Ergänzungsbestimmungen zu Fall I.

	Datum	Bilirubin im Blut		Bil. im Harn	Urb. im Harn	Urbg. im Harn
		dir. Probe	indir. Probe mg %			
1.	28. 3.	+	3,28	+	+	+
2.	29. 3.	+	5,08	+	0	0
3.	1. 4.	+	1,94	+	+	+
4.	2. 4.	schwach +	0,88	+	+	+
5.	3. 4.	+	1,36	+	+	+
6.	10. 4.	0	0,38	schwach +	0	schwach +

Am 31. 3. ergab Galaktosebelastung folgende Werte:

9h Menge: 100 ccm Pol. 2,5% = 1,55 g
11h " 100 " " 0,1% = 0,062 "
1h " 60 " " 0 % = 0 "

In Anbetracht des günstigen Ausfalls der Belastungsprobe wurde eine nochmalige Wiederholung bei dem gutartigen und schnellen Ablauf nicht für notwendig erachtet. Die ersten drei Hauptuntersuchungen mußten entgegen der ursprünglichen Absicht, zwischen die fortlaufenden Untersuchungen mehrere von Untersuchungen freie Tage einzuschalten, an drei aufeinanderfolgenden Tagen vorgenommen werden, da der Patient auf eigene Veranlassung das Krankenhaus verlassen wollte. Die letzte Untersuchung wurde nach siebentägigem häuslichen Aufenthalt, bei teilweise Bettruhe und fleisch- und fettfreier Diät, vorgenommen.

Fall II Pat. Gs. Icterus catarrhalis.

Die Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit nach Linzenmeier betrug Anfangs über 48 Stunden. Bei Wiederholung fünf Tage später wurde der gleiche Zeitwert ermittelt. Die Resistenzbestimmung erwies beginnende Hämolyse bei 0,39 %, vollkommene Hämolyse bei 0,34 %, also normale Werte.

	Datum	Klinische Bemerkungen	Methode	Aceton mg %	β-oxyb. mg %
1.	3. 4.	mittelschwer	Engf.	2,56	3,75
			v. Sl.	0	0
2.	4. 4.	unverändert	Engf.	1,08	4,00
			v. Sl.	0	0
3.	11. 4.	gebessert	Engf.	0	3,25
			v. Sl.	0	0
4.	19. 4.	gebessert	Engf.	1,38	7,13
			v. Sl.	0	1,32
5.	24. 4.	abklingend	Engf.	0,92	6,63
			v. Sl.	0	0

Ergänzungsbestimmungen zu Fall II.

	Datum	Bilirubin im Blut		Harnbefund		
		dir. Probe	indir. Pr. mg %	Bil.	Urb.	Urbg.
1.	3. 4.	+ +	11,2	+ +	Spur	Spur
2.	4. 4.	+ +	14,8	+ +	Spur	Spur
3.	11. 4.	+ +	7,4	+ +	+	+
4.	19. 4.	Spur	1,4	+	+	+
5.	24. 4.	schwach	0,39	Spur	+	+

Am 7. 4. ergab Galaktosebelastung folgende Werte:

9h Menge: 210 ccm Pol. 2,5% = 3.28 g
11h = 155 = = 1,8% = 1,74 =
1h = 110 = = 0,1% = 0,068 =

Wiederholung der Prüfung am 23. 4.

9h Menge: 308 ccm Pol. 1% = 1,92 g
11h = 240 = = 0% = 0 =
1h = 133 = = 0% = 0 =

Weitere Beobachtungen konnten nicht mehr getroffen werden, da Patient auf eigenen Wunsch die Klinik verließ.

Fall III Pat. Ka. Icterus catarrhalis.

Die Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit betrug anfangs 200 Minuten. Zehn Tage später vier Stunden. Bei der Resistenzbestimmung trat beginnende Hämolyse bei 0,3966 %, vollkommene Hämolyse bei 0,2833 % ein. Resistenz ist also etwas erhöht.

	Datum	Klinische Bemerkungen	Methode	Aceton mg %	β-oxyb. mg %
1.	18. 4.	mittelschwer	Engf.	0,67	3,50
			v. Sl.	0	0
2.	19. 4.	unverändert	Engf.	1,23	6,50
			v. Sl.	0	0
3.	24. 4.	gebessert	Engf.	1,13	7,63
			v. Sl.	0	0
4.	26. 4.	unverändert	Engf.	1,27	3,38
			v. Sl.	0	0
5.	30. 4.	abklingend	Engf.	0,92	5,00
			v. Sl.	0	0

Ergänzungsbestimmungen zu Fall III.

	Datum	Bilirubin im Blut		Harnbefund		
		dir. Pr.	indir. Pr. mg o/o	Bil.	Urb.	Urbg.
1.	18. 4.	+	10,0	+	+	+
2.	19. 4.	+	9,5	+	+	+
3,	24. 4.	+	2,4	+	+	+
4.	26. 4.	+	1,95	+	schwach+	+
5.	30. 4.	+	0,61	Spur	Spur	Spur

Die erste Galaktosebelastung wurde am 22. 4. vorgenommen.

9h Menge: 429 ccm Pol. 0,6% = 1,6 g
11h = 265 = = 1,6% = 2,65 =
1h = 122 = = 0 % = 0 =

Wiederholung der Galaktosebelastung 2. 5.

9h Menge: 350 ccm Pol. 2,1% = 4,59 =
11h = 175 = = 0,2% = 0,21 =
1h = 125 = = 0 % = 0 =

Da der Ausfall dieser Prüfung zunächst nicht den Erwartungen entsprach, wurde am 5. 4. erneute Galaktosebelastung vorgenommen.

8h Menge: 550 ccm Pol. 1,1% = 3,53 g
10h = 350 = = 0.3% = 0,65 =
12h = 100 = = 0 % = 0 =

Wenn auch nur drei reine Fälle von Icterus cat. zur Verfügung standen, so sind sie doch so häufig untersucht worden, daß sie ein klares Bild ergeben.

Vergleichen wir nun bei den vorstehenden drei Fällen unvoreingenommen zunächst die Ergebnisse nach der Engfeldtschen Methodik, so sehen wir in Übereinstimmung mit Scherk, daß die Werte für β-oxybuttersäure nur in ganz wenigen Fällen gegenüber denen bei Gesunden erhöht sind. Ganz besonders konnten wir nicht die so hohen Werte ermitteln, wie sie Seelig bei seinen Patienten gefunden hat. Nur bei einer Untersuchung überhaupt (Fall I, 1. Untersuchung) wurde ein Wert für β-oxybuttersäure ermittelt, der 10 mg% erreicht. Die übrigen gesteigerten Werte bewegen sich nur zwischen 6 und 7½ mg%, erheben sich also gerade etwas über die Normalwerte bei Gesunden, wobei darauf hingewiesen werden muß, daß selbst diese geringen Steigerungen durchaus in der Minderheit sind, denn die

überwiegende Mehrzahl der Werte liegt innerhalb der bei Gesunden gefundenen Grenzwerte.

Diese Feststellung stimmt auch mit den von Scherk veröffentlichten Zahlen überein, während im Gegensatz hierzu Seelig bei 5 von 7 untersuchten Fällen Mengen ermittelt hat, die über 15 mg % ansteigen und bei den restlichen zwei Fällen 9 und 10 mg % erreichen.

Die gleiche Erfahrung machten wir bei Feststellung der Acetonwerte. Seelig fand bei seinen 7 Fällen Zahlen, die fast alle ein Mehrfaches der Normalwerte bei Gesunden betragen. Unsere Feststellungen zeigten, in Übereinstimmung mit den Scherk'schen Untersuchungen, keine Steigerung der Acetonmengen, nur in 2 von 16 Untersuchungen fanden wir die Normalwerte bei Gesunden etwas überschritten. (Fall I, erster Versuch: 3,28 mg % und Fall II, erster Versuch: 2,56 mg %).

Eine konstante und so wesentliche Erhöhung der Acetonkörperwerte wie Seelig konnten wir demnach bei unseren Versuchen nicht feststellen.

Das von Seelig gefundene periodische Sinken und Steigen der Acetonkörperwerte, das in seinen Kurven so deutlich hervortritt, kommt in unseren Zahlenreihen, besonders denen für β-oxybuttersäure nur ganz andeutungsweise zum Ausdruck. Es fällt auf, daß ein Ansteigen gerade im Abklingen des Icterus noch auftritt — allerdings sind eben die Steigerungen so minimal, daß sie hier nicht ausgewertet werden können. Um diese Frage endgültig zu klären, bedarf es wohl noch weiterer sehr ausführlicher Untersuchungen, vor allen Dingen auch an aufeinanderfolgenden Tagen. Es muß also zusammenfassend gesagt werden, daß ganz vereinzelt erhöhte Acetonkörperwerte nach der Engfeldt'schen Methode besonders für β-oxybuttersäure auftreten können, daß sie aber in der Mehrzahl, in Übereinstimmung mit Scherk für Aceton fast nie, im Gegensatz zu den von Seelig gebrachten Werten, nicht aus dem Niveau der Normalwerte herausragen.

Da die Scherk'schen Ermittelungen im großen ganzen mit unseren Ergebnissen übereinstimmen, so drängt sich naturgemäß unwillkürlich der Rückschluß auf, daß die ganz vereinzelten geringen Ketonkörpersteigerungen durch Momente bedingt sind, die wohl im Rahmen einer gestörten Partialfunktion der Leber, im Sinne der eingangs besprochenen

Glykogenoprivie, liegen, daß aber ihr Vorkommen in dem Symptomenbild des Icterus catarrhalis keinesfalls eine Gesetzmäßigkeit ist. Mit obiger Erklärung ist noch nicht restlos klinisch dargelegt, weshalb nur in ganz vereinzelten Fällen, bei an und für sich klinisch gleichen Krankheitsbildern, ihr gesteigertes Vorkommen festzustellen ist.

Betrachten wir die als Hauptzweck dieser Arbeit angestellten Parallelversuche nach der Methodik von van Slyke, so findet der eben geäußerte Vorbehalt betr. Auswertung der ganz vereinzelten Acetonkörper-Steigerungen in den vorliegenden Ergebnissen der Untersuchungen nach van Slyke noch in verstärktem Maße seine Berechtigung.

Schon bei der Ermittelung der Normalwerte bei Gesunden, s. o., war es ziemlich auffallend, daß mit der van Slyke'schen Untersuchungsmethode keine Ausschläge zu erzielen waren.

Daß sämtliche Untersuchungen auf Aceton bei allen drei Fällen negativ ausliefen, entspricht daher durchaus den Normalwerten bei Gesunden, da ja auch die Engfeldt'schen Zahlen nicht erhöht gefunden wurden. Indessen wurden doch bei den Versuchen, wo sich nach Engfeldt für β-oxybuttersäure Werte von 4,5, 6 und 7 mg % ergaben, meßbare Niederschläge auch nach van Slyke erwartet.

Dies trat nur in einem Falle ein, wo bei einem Engfeldt-Wert von 7,13 mg % für β-oxybuttersäure nach van Slyke nur 1,32 mg % bestimmt werden konnten. Bei den übrigen 15 Versuchen wurden keine Niederschläge festgestellt, auch dort nicht, wo nach Engfeldt die Normalgesundwerte überschritten wurden.

Daß bei Fall I, Versuch 1 nach van Slyke kein, wenn auch geringer Niederschlag gemessen wurde, entspricht nicht ganz den späteren Versuchsergebnissen, doch war auch späterhin, trotz vollkommen gleichmäßiger Versuchsbedingungen und sorgfältigster Durchführung keine ideale Parallelität der Ergebnisse nach den verschiedenen Methoden zu erzielen.

Wie die obigen Ergebnisse lehren, und wie unten noch besprochen wird, sind die beiden Methoden doch verschieden zu werten. Auf Grund der insgesamt negativen Resultate nach dem Untersuchungsgang von van Slyke, d. h. im Verhältnis zu der Größe der hier gefundenen Engfeldt-Werte, erhebt sich naturgemäß die Frage, wie man die Engfeldt'schen Resultate zu deuten hat.

Nach den allgemein gültigen Erfahrungen jedenfalls dürfte die Methodik von van Slyke die Acetonkörper vollständig erfassen, so daß ihre Anerkennung nicht mehr zur Diskussion steht.

Sie hat im Gegensatz zu der Engfeldt'schen Methode wohl den Nachteil der längeren Dauer, für den täglichen Laboratoriumsgebrauch aber den Vorteil, daß sie bedeutend weniger diffizil ist. Sie erfordert nicht die ununterbrochene scharfe Beobachtung wie die Engfeldt'sche Arbeitsweise. Vorteile, die zunächst für van Slyke sprechen und durchaus nicht unter dem Gesichtspunkt der gröberen Bestimmung zu betrachten sind. Andererseits erfordert die Engfeldt'sche Methode allergenauestes Arbeiten und ununterbrochene Kontrolle, ferner besitzt das Jod eine große Reaktionsbereitschaft. In Berücksichtigung dieser Tatsachen und der obigen Versuchsergebnisse muß man wohl der Engfeldt'schen Methode eine gewisse Empfindlichkeit beimessen, die aber nicht gegen die erprobte Methode als solche spricht, sondern nur eine besondere Auswertung in der Richtung verlangt, daß die niedrigen Werte nach Engfeldt, denen die negativen Ergebnisse nach van Slyke gegenüber stehen, pathologisch-physiologisch und therapeutisch nur mit größter Vorsicht zu werten sind. Diese Auslegung dürfte wohl bei dem zur Rede stehenden Krankheitsbild in keinem Gegensatz zu klinischen Überlegungen stehen, da ja ohnedies hier Werte bzw. Differenzen von wenigen mg % keine genügende Handhabe für klinisch-therapeutische Maßnahmen bieten.

Nach dieser Auseinandersetzung über die Herstellung und Auswertung der Versuchsbestimmungen kann daher wohl zusammenfassend gesagt werden, daß die fehlenden Acetonkörperwerte nach van Slyke ein erneuter Beweis dafür sind, daß gesteigerte Acetonkörperwerte nicht, wie es nach den Seelig'schen Kurven den Eindruck erweckte, zu den konstanten Regelmäßigkeiten in dem bisher bekannten Symptomenbild des Icterus catarrhalis gehören.

In den ganz wenigen Fällen, wo wir eine minimale Vermehrung überhaupt feststellen konnten, bleibt nur die Erklärung übrig, daß sie der Ausdruck einer gestörten Partialfunktion im Sinne einer Glykogenoprivie sind, wodurch die Fähigkeit des Leberparenchyms, die Ketonkörper in normaler Weise abzubauen, eine Einschränkung erfahren hat. Freilich ist damit immer noch nicht geklärt, weshalb sich diese Störung trotz gleicher Krankheitserscheinungen nur in so wenigen Fällen bemerkbar macht. Daß die ganz vereinzelte Vermehrung der Acetonkörper wieder nicht direkt von einer besonders akuten Parenchymschädigung herzuleiten ist, zeigt das Ergebnis der weiter unten zu besprechenden Galaktoseprüfungen und entsprechend des Bilirubinspiegels im Blut, wo-

nach die Höhe ihrer Werte durchaus nicht denen der beiden letztgenannten Untersuchungen parallel verläuft, sondern bisweilen gerade entgegengesetzt.

Auch die Scherk'schen Untersuchungen bei akuter gelber Leberatrophie, wo schließlich die weitgehendste Parenchymschädigung besteht, und keine Acetonvermehrung und eine im Verhältnis zur Parenchymschädigung nur geringe Steigerung der β-oxybuttersäure gefunden wurde, erhärten diese Tatsache. Wir müssen uns also zunächst in Ermangelung einer ausreichenden Erklärung mit den bereits gemachten Feststellungen begnügen.

Die weitere, in vorliegender Arbeit zu klärende Frage, inwieweit der Bilirubinspiegel im Blut in Beziehung zum Acetonkörperspiegel im Blut zu setzen ist, kann auf Grund der bisherigen Resultate bereits hinreichend beantwortet werden. Da nach dem heutigen Stande der Forschung eine Glygogenverarmung des Leberparenchyms fast gleichbedeutend mit einer Zellschädigung ist, andererseits gerade das Wesen des erhöhten Bilirubingehaltes im Blut darin erblickt wird, daß bei Icterus catarrhalis, bei im allgemeinen ungestörter Bilirubinbildung durch die Kupferschen Sternzellen in der Leber und im reticuloendothelialen System, die gestörte Funktion der Leberzelle, hier also ihre mangelnde Ausscheidung für Bilirubin in die Galle, durch eine Zellschädigung bedingt ist, konnte man vermuten, daß eine gewisse Abhängigkeit zutage treten würde. Es erschien daher wichtig, auch in Bezug auf Diagnose, ferner auf die vergleichende Beurteilung der verschiedenen Untersuchungsmethoden, hier vergleichende Feststellungen zu treffen, um, wie erwähnt, zu ermitteln, ob ein vermehrtes Vorkommen von Acidosekörpern, bzw. die hierdurch zum Ausdruck kommende Glykogeneinbuße der Leber, ein vermehrtes Vorkommen von Bilirubin im Blut nach sich ziehen, oder sich evtl. erst in einer verspätet bemerkbar machenden Abhängigkeit offenbaren würde.

Die im Harn gefundenen Gallenfarbstoffwerte wurden der Ergänzung und Vollständigkeit halber mit angeführt, ohne daß sich die Notwendigkeit einer Sonderbesprechung ihrer Resultate ergeben hat. Die Würdigung ihres Vorkommens im Harn ist hinreichend als Ausdruck einer Leberparenchymschädigung bekannt, denn ebenso wie die geschädigte Leberzelle (siehe oben) ihre Fähigkeit, Bilirubin auszuscheiden, mehr oder minder verloren hat, ist ihr die Fähigkeit, das Urobilin aus dem Portalblut aufzunehmen und zu verarbeiten, verlorengegangen, und es erscheint Urobilin im Harn. Während sonst bei funktionstüchtigem Leberparenchym das die Leber passierte Blut, das des allgemeinen Kreislaufes und als Folge der Harn nahezu Urobilinfrei sind.

Im Zusammenhang mit den Bilirubinwerten im Blut sollen gleichzeitig die Ergebnisse der Galaktosebelastungen in ihrer Relation einerseits zu dem Acetonkörperspiegel im Blut, andererseits zu dem Bilirubinspiegel im Blut betrachtet werden. Zuvor erfolgt die Wiedergabe der Untersuchungsergebnisse von drei weiteren Fällen, deren Auswertung gleichzeitig mit den jetzt zu besprechenden Fragen erforderlich ist.

Fall IV Pat. Za. Carcinom des ductus hepaticus, multiple Lebermetastasen.

(Autoptisch bestätigt.)

	Datum	Klinische Bemerkungen	Methode	Aceton mg %	β-oxyb mg %
1.	14. 4.	schwerer Icterus	Engf.	0,26	3,63
			v. Sl.	0	0
2.	17. 4.	verschlimmert	Engf.	0,26	2,88
			v. Sl.	0	0

Bilirubinwerte zu Fall IV.

1. 14. 4. Bil. i. Bl. dir. Probe ++ ind. Pr. 9,4 mg %
2. 17. 4. " " " " ++ " 12,0 " %

Fall V Pat. As. Coronarthrombose, Myocarditis, schwerste Herzinsuffizienz.

(Autoptisch bestätigt.) Stauungsleber.

	Datum	Klinische Bemerkungen	Methode	Aceton mg %	β-oxyb. mg %
1.	25. 4.	mittelstarker Icterus	Engf.	1,54	6,00
			v. Sl.	0	0
2.	28. 4.	verschlechtert	Engf.	2,82	6.63
			v. Sl.	0	1,8

Ergänzungsbestimmungen zu Fall V.

	Datum	Bilirubin im Blut		Bil.	Urb.	Urbg.
		dir. Probe	indir. Probe mg %	i. Harn	i. Harn	
1.	24. 4.	+	4,5	+	+	+
2.	25. 4.	+	3 15	+	+	+
3.	28. 4.	+	5,6	+	+	+

Fall VI Pat. Hn. Postpneumonischer Icterus.

Die Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit betrug 20 Minuten, Resistenzbestimmung ergab beginnende Hämolyse bei 0,34 %, vollkommene Hämolyse bei 0,226 %, also erhöhte Resistenz.

	Datum	Klinische Bemerkungen	Methode	Aceton mg %	β-oxyb. mg %
1.	26. 3.	leichterer Icterus	Engf.	2,82	7,25
2.	27. 3.	unverändert	Engf.	4,76	11,63
			v. Sl.	0	1,85
3.	31. 3.	gebessert	Engf.	2,76	11,0
			v. Sl.	0	1,1
4.	9. 4.	abgeklungen	Engf.	1,54	4,38
			v. Sl.	0	0

Ergänzungsbestimmungen zu Fall VI.

	Datum	Bilirubin im Blut		Bil.	Urb.	Urbg.
		dir. Probe	indir. Probe mg %	i. Harn	i. Harn	
1.	27. 3.	+	3,14	0	+	+
2.	31. 3.	0	0,28	0	+	+
3.	9. 4.	0	Spur	0	0	Spur

An Hand der gesamten nunmehr vorliegenden Ergebnisse soll jetzt die Frage nach einem Zusammenhang zwischen Höhe der Bilirubin- und Acetonkörperwerte im Blut und auch der Höhe der Galaktoseausscheidungen geprüft werden, wobei bei den Acetonkörperwerten die Resultate nach Engfeldt zugrunde gelegt werden, da ja die Untersuchungen nach van Slyke fast durchweg negativ ausliefen.

Betrachten wir die Versuchsreihen von Fall 1, Icterus catarrhalis, so sehen wir die anfangs mittelhohen Bilirubinwerte entsprechend dem schnellen gutartigen klinischen Ablauf rasch absinken. Hierzu steht auch der günstige Ausfall der Galaktosebelastungen in Einklang. Kann man die erste Steigerung des β-oxybuttersäurewertes (Versuch 1) evtl. in Beziehung zur Höhe des Bilirubinwertes setzen, so widersprechen dem die Ergebnisse des 3. Versuches. Trotz erneuten Ansteigens der β-oxybuttersäure fällt der Bilirubinwert kritisch ab; letztere Tatsache entspricht hier der tags zuvor erfolgten Galaktoseprüfung, die so günstig ausfiel, daß eine Parenchymschädigung nicht mehr anzunehmen war. Um so unerwarteter ist daher die Erhöhung der β-oxybuttersäure. Es muß nochmals ausdrücklich betont werden, daß die von uns ermittelten Acetonkörpervermehrungen so gering waren, daß

ihre Gegensätzlichkeit zu den Bilirubinwerten und den Galaktoseausscheidungen nur theoretischen Wert bei unseren Betrachtungen beanspruchen darf.

Bei Fall II, Icterus catarrhalis sind die Ergebnisse noch mehr entgegensetzt. Den im Anfang sehr hohen Bilirubinwerten stehen ganz normale Acetonkörperzahlen gegenüber. Die am 7. 4. erfolgte Galaktoseprüfung weist auf starke Parenchymschädigung hin, und wir finden hier auch noch dementsprechend am 11. 4. einen hohen Bilirubinspiegel im Blut, dagegen immer noch völlig normale Acetonkörperwerte. Um so erstaunlicher ist es, daß acht Tage später beim 4. Versuch des gleichen Falles trotz rapiden Absinkens der Bilirubinkurve von 7,4 auf 1,4 mg % der Wert für β-oxybuttersäure auf 7,13 mg % hinaufgeht. Auch im nächsten Versuch, der fünf Tage später erfolgte, beträgt der Wert für β-oxybuttersäure noch 6,63 mg %, obwohl am Tage vorher bei der Galaktosebelastung nur 1,92 g ausgeschieden wurden, und am gleichen Versuchstage das Bilirubin im Blut weiter auf 0,39 mg % gesunken war. Also auch hier sehen wir, daß sich Bilirubinspiegel und Galaktoseausscheidung erwartungsgemäß, wenn auch nicht parallel, so doch in gleicher Richtung bewegen, während die β-oxybuttersäure ihre Sonderstellung behauptet und nicht in Beziehung zu den beiden anderen Ergebnissen zu bringen ist.

Bei Fall III, Icterus catarrhalis (Versuch 2) kann man die Ergebnisse: β-oxybuttersäure 6,50 mg % und Bilirubin 9,5 mg % in Einklang bringen, während 1., 3. und 5. Versuch wieder vollkommen divergierende Werte liefern. Nach dem am 19. 4. ermittelten hohen Bilirubinwert von 9,5 mg % ist es nicht verwunderlich, wenn die Galaktoseausscheidung am 22. 4. noch 4,25 g beträgt. Allerdings ist dieses Ergebnis mit Rücksicht auf die am 2. 5. noch immer hohe Galaktoseausscheidung von 4,80 g und die daraufhin erfolgte Wiederholung am 5. 5., wo auch noch 4,18 g ausgeschieden wurden, trotzdem sonst der Icterus sehr gut abgeklungen war, nur unter Vorbehalt zu deuten.

Auch in den Versuchsreihen von Fall IV, Ca. mit Lebermetastasen läßt sich kein Zusammenhang zwischen Acetonkörper- und Bilirubinwerten ermitteln. Obwohl, wie die Sektion ergab, die Leber in schwerster Weise geschädigt war, sind die Acetonkörper nicht erhöht, dagegen die Bilirubinwerte sehr hoch.

Scherk fand von 12 Carcinomfällen mit Lebermetastasen 6 mit vermehrter β-oxybuttersäure und zum Teil auch erhöhtem Acetongehalt. Bei den übrigen sechs Fällen fand er

Normalwerte, obgleich er ausdrücklich betont, daß es sich gerade bei diesen letzteren um besonders schwere Krankheitsfälle handelte, was übrigens auch für unseren Fall zutrifft.

Auch hier also die auffallende Sonderstellung der Acetonkörper, die gerade dort fehlen, wo man ein vermehrtes Vorkommen erwarten könnte.

Fall V, Herzinsuffizienz mit Stauungsleber, konnte nur zweimal untersucht werden. Die Acetonkörper wurden leicht erhöht gefunden, die Bilirubinwerte sind mittelhoch, so daß es der einzige Fall ist, wo die Werte einigermaßen einander entsprechen. Wegen der kurzen Beobachtungsdauer des Falles ist es natürlich schwer, weitere Schlüsse aus diesen Ergebnissen zu ziehen.

Bei Fall VI, Postpneumonischer Icterus, drängt sich die gleiche Beobachtung wie bei den ersten vier Fällen auf: Ein Gegensatz zwischem erhöhtem Acetonkörperspiegel und niedrigem Bilirubinspiegel im Blut bzw. umgekehrt. Gerade bei diesem Fall, wo wir mit die niedrigsten Bilirubinwerte in unseren Versuchen sehen, sind die höchsten Werte für Acetonkörper gemessen. Bemerkenswert ist der Fall noch dadurch, daß er der einzige von uns untersuchte ist, bei dem eine Erhöhung auch der Acetonwerte festzustellen war. Entsprechend sind die Werte für β-oxybuttersäure gleichfalls gesteigert.

Scherk untersuchte einen gleichen Fall und hatte ähnliche Resultate. Ob hier die toxische Genese einen besonders einengenden Einfluß auf die Ketonkörper abbauende Funktion der Leber ausübt, läßt sich natürlich an Hand nur dieser beiden Fälle endgültig nicht sagen.

Zusammenfassend muß also festgestellt werden, daß nach unseren Versuchen ein innerer Zusammenhang zwischen der Acetonkörpervermehrung und der Höhe des Bilirubinvorkommens im Blut entgegen den Erwartungen in den Ergebnissen nicht zum Ausdruck kommt. Ihre Genese wird wohl im wesentlichen unabhängig voneinander infolge Störung verschiedener Partialfunktionen vor sich gehen. Die Grundursache dieser Störungen liegt sicherlich bei beiden gleicherweise in einer Parenchymschädigung bezw. Glykogenverarmung der Leberzellen. Soweit die wenigen Galaktosebelastungen, die erfahrungsgemäß einen deutlichen Gradmesser für die Funktionstüchtigkeit des Parenchyms abgeben, mit in den Kreis der Be-

trachtungen gezogen werden dürfen, ergibt sich ein enger gleichlaufender Zusammenhang mit der Höhe der Bilirubinwerte im Blut und eine Gegensätzlichkeit zu dem Auftreten vermehrter Mengen von Acetonkörpern. Die Tatsache, daß gerade dort, wo nach der Höhe des Bilirubinspiegels und der Galaktoseausscheidung eine stärkere Einschränkung der Leberfunktion besteht, keine oder nur minimale Vermehrung der Acetonkörper zu ermitteln ist, bzw. umgekehrt, spricht ebenfalls für unsere Anschauung, daß der ganz vereinzelten und geringen Steigerung der Acetonkörper keine wesentliche Bedeutung zukommt.

Zum Schluß sei noch einmal zurückgegriffen auf die vergleichenden Versuche nach der Methodik von Engfeldt und van Slyke. Auch bei den letzten drei Fällen wurden außer den Feststellungen nach Engfeldt Parallelversuche nach van Slyke unter den gleichen Versuchsbedingungen wie bei den ersten drei Fällen angestellt. Die Resultate sind die gleichen wie früher. Die Methodik nach van Slyke hat nur dort Ausschläge ergeben, wo nach Engfeldt bereits Steigerungen über den Normalwert hinaus auftraten. Für Aceton ergaben auch die van Slyke-Versuche der letzten drei Fälle keine Werte, für β-oxybuttersäure nur im 2. Versuch Fall V, und im 2. und 3. Versuch Fall VI.

Hierdurch kommt zum Ausdruck, daß, wie bereits früher ausführlich dargelegt, erst von einer gewissen Höhe der Engfeldt'schen Werte ab nach der Untersuchungsmethode von van Slyke Ausschläge zu erzielen sind.

Im übrigen sei hier auf die obigen Ausführungen bei Besprechung der vergleichenden Versuche der ersten drei Fälle verwiesen, die auch für die Ergebnisse der letzten drei Fälle zutreffend sind.

Vielleicht darf an dieser Stelle in Ergänzung unseres Urteiles über die Methodik von Engfeldt und van Slyke erwähnt werden, daß die fehlenden Ausschläge nach van Slyke in den Fällen, wo nach Engfeldt niedrige Werte ermittelt wurden, Anlaß waren, bei Fällen von Diabetes mellitus beide Methoden in ihren Ergebnissen zu vergleichen. Die Versuchsanstellung erfolgte wie bisher in der Weise, daß für beide Versuche die erforderliche Blutmenge durch die gleiche venaepunktio entnommen wurde, und die Durchführung der Versuche so weit möglich gleichzeitig erfolgte. Es seien der Kürze halber hier nur einige Versuche angegeben, bei denen sich die

gefundenen Werte in den verschiedensten Wertgrößen bewegen. Zweck dieser vergleichenden Feststellungen war zu ermitteln, ob auch bei sehr hohen und mittelhohen Acetonkörperwerten, entsprechend den Resultaten bei niedrigen Werten, eine Divergenz zutage treten würde.

Fälle von Diabetes mellitus.

Pat.	Datum	Methode	Aceton mg %	β-oxyb mg %
He.	19. 11.	Engf.	9,7	37,3
		v. Sl.	9,2	39,1
"	11. 12.	Engf.	14,6	38,3
		v. Sl.	13,0	39,6
Fe.	28. 1.	Engf.	3,9	7,9
		v. Sl.	0,0	4,1
Ml.	30. 1.	Engf.	35,24	43,5
		v. Sl.	35,6	40,1
Schz.	7. 4.	Engf.	27,2	76,1
		v. Sl.	26,6	60,98

Ein Vergleich der Parallelversuche zeigt bei den hohen Werten eine relativ gute Übereinstimmung, während bei dem dritten Versuch mit niedrigeren Werten die Ergebnisse nach van Slyke sofort wieder zurückbleiben. Wir können wohl hierin eine Bestätigung unserer früheren Ergebnisse erblicken.

Literatur.

S. Seelig: Z. f. Kl. Med. 110, 2 (1929).
A. Mjaßnikow u. Tschilipenko: s. o.
G. Scherk: Z. f. Kl. Med. 112, 3 u. 4 (1930).
Engfeldt: Bioch. Z. 144, 5—6 (1924).
E. Schmitz: Handb. d. biol. Arbeitsmeth.

Lebenslauf

Endesunterzeichneter, evangelischer Konfession, wurde am 15. Februar 1897 als Sohn des Sprachlehranstaltsbesitzers Oskar Hausdörfer in Breslau geboren.

Ich besuchte das humanistische Gymnasium bis Unterprima und trat anschließend bei Ausbruch des Weltkrieges als Kriegsfreiwilliger in das Heer. Nach Teilnahme an dem Feldzug in Frankreich und Galizien wurde ich am 15. Juni 1915 verwundet. Wegen eines im Felde zugezogenen Nierenleidens erfolgte Ende des Jahres 1916 meine Entlassung als D. U. Vom 20. November 1916 bis 13. November 1917 besuchte ich das König-Wilhelms-Gymnasium zu Breslau und legte dort die Reifeprüfung ab.

Hierauf studierte ich an der Breslauer Universität vom November 1917 bis zum Sommer 1922 Landwirtschaft, Veterinärmedizin, Nationalökonomie und Agrikulturchemie. Am 26. Juli 1922 bestand ich das Rigorosum mit Gut und erhielt am 28. März 1923 Würde und Rechte eines Doktors der Philosophie. — Anschließend war ich bis Sommer 1925 als Landwirt praktisch tätig.

Vom Oktober 1926 bis März 1927 studierte ich in Breslau drei Semester Medizin und bestand hier am 10. März 1927 die ärztliche Vorprüfung mit Gut.

Das klinische Studium absolvierte ich in Wien, Innsbruck und Breslau und bestand die ärztliche Prüfung am 24. Juli 1929 in Breslau mit „sehr gut", und anschließend das Rigorosum. Im Anschluß war ich 6½ Monate auf der Inneren Abteilung des Städtischen Wenzel-Hancke-Krankenhauses zu Breslau unter Leitung von Herrn Professor Dr. med. E. Frank als Medizinal-Praktikant tätig.

Die Approbation als Arzt erhielt ich am 14. April 1930, nachdem mir sechs Monate Kriegsdienst auf das praktische Jahr angerechnet worden waren.

Z. Zt. bin ich zwecks Spezialausbildung als Volontär-Asstistent an der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität zu Breslau tätig.

gez. Dr. phil. Herbert Hausdörfer.